




博士論文審査結果報告書

報告番号	医博甲第2189号
学籍番号	0827022008
氏 名	片桐 孝和

論文審査員

主 査 (教授)	根本 鉄	
副 査 (教授)	大竹 茂樹	
副 査 (准教授)	森下 英理子	

論文題名 GPI-anchored protein deficient T cells in patients with aplastic anaemia and low-risk myelodysplastic syndrome: Implications for the immunopathophysiology of bone marrow failure.

論文審査結果

Glycosylphosphatidylinositolglycan-anchored protein (GPI-AP) を欠失した PNH 型血球は、再生不良性貧血や低リスク MDS、PNH 症例の約 70% で認められる。PNH 型血球検出の臨床的意義は、骨髄不全症例に対する免疫抑制療法の予後予測因子マーカーであり、PNH 型血球陽性の骨髄不全症例に対する免疫抑制療法の奏効性は高い。従って PNH 型血球陽性骨髄不全の病態には免疫学的機序が関与していることが考えられるが、詳細については不明である。異常造血幹細胞が自己の T 細胞や NK 細胞からの免疫学的攻撃を回避することで PNH 型血球の相対的割合が増加するという「エスケープ仮説」がこれまでに報告されている。今回の検討でもほとんどの症例において、PNH 型血球は多血球系統で認められたが、中には T 細胞のみで PNH 型血球が陽性となる症例が複数確認された。T 前駆細胞は骨髄不全における免疫学的標的には成り得ないことから、T 細胞のみで PNH 型血球が認められた症例は、「エスケープ仮説」に矛盾する。本研究では、PNH 型 T 細胞の意義を調べる目的で、562 例の骨髄不全症例を対象に多血球系統における PNH 型血球の有無を検討した。結果、13% で PNH 型 T 細胞を認め、2% では T 細胞のみで PNH 型血球を認めた。これら PNH 型 T 細胞の phenotype は、Naïve T 細胞と Effector T 細胞を主としており、遺伝子解析からクロナリティが確認された。Herpesvirus が GPI-AP の 1 つである CD160 を介して細胞増殖を抑制するという報告から、PNH 型血球が何らかの因子による増殖抑制の影響を受けている可能性が考えられた。T 細胞の増殖抑制因子として、Herpesvirus-entry mediator (HVEM) または TGF- β を用いて増殖抑制を検討した。その結果、PNH 型 T 細胞はいずれの刺激を加えても増殖の抑制を受けなかったのに対し、野生型 T 細胞では、HVEM または TGF- β の濃度に依存して増殖が明瞭に抑制された。本研究の成果は、造血幹細胞が CTL や NK によって増殖抑制を受ける以外に、HVEM や TGF- β 等の抑制性因子によっても増殖が抑制されることを初めて明らかにしたものであり、博士（保健学）の学位を授与するに値すると評価する。